

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE 529 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René GRÈS

Né le 30 Septembre 1912, à Aubin (Aveyron)

A PROPOS DE L'ACTION
DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

SUR

CERTAINES PNEUMOPATHIES AIGÜES
AU COURS DE LA ROUGEOLE

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René GRÈS

Né le 30 Septembre 1912, à Aubin (Aveyron)

A PROPOS DE L'ACTION
DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

SUR

CERTAINES PNEUMOPATHIES AIGÜES
AU COURS DE LA ROUGEOLE

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiâtrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ....	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.	
BRULÉ		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur d'hygiène et de clinique de la 1^{re} enfance

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommage respectueux.

A M. LE MÉDECIN-COMMANDANT BOLZINGER

Médecin Chef du Laboratoire régional de Bactériologie
Surexpert Phtisiologue de la 6^e Région

*Qui nous a inspiré ce travail.
Nous le prions d'agréer l'ex-
pression de notre vive reconnais-
sance pour la bienveillance que
nous avons toujours trouvée auprès
de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR COURCOUX

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance pour la part qu'il
a bien voulu prendre à notre for-
mation et les précieux enseigne-
ments qu'il nous a prodigués dans
son service à l'Hôpital.*

A MES AMIS

LE DOCTEUR CHARLES GRUPPER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

BERNARD LÉGER

Interne des Hôpitaux de Paris

*Qui nous ont guidé de leurs
précieux conseils.*

INTRODUCTION

Par la fréquence et la gravité de ses complications pulmonaires, la rougeole reste en milieu militaire une affection extrêmement sérieuse et à coup sûr la plus redoutable des maladies infectieuses courantes.

Chaque année, de nouveaux essais thérapeutiques, par des procédés qui doivent être rapidement abandonnés relatent quelques succès ; il n'en reste pas moins vrai que malgré les méthodes actuellement en cours : antiseptie, méthodes de Schock, métaux colloïdaux, séro et vaccino-thérapie, des plus variées aucune solution définitive n'a pu être adoptée.

La chimiothérapie par les dérivés organiques du Soufre, qui se montre douée d'une activité antimicrobienne des plus polyvalentes, a donné sans conteste des résultats brillants au cours des pneumopathies aiguës primitives.

En effet, tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique, de nombreux auteurs ont utilisé avec succès :

1^o La para-amino-phényl-sulfamide 1162 (F expérimentalement : FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET en France, ROSENTHAL en Amérique ; clini-

quement : HEINTZELMAN puis CAIN CATTAN et SIKORAV).

2^o le 109 M (para-amino-phényl-sulfamide-méthylène-sulfonate de soude) *expérimentalement* par MICHAUD, M^{lle} PELLETIER et FICHEUX ;

cliniquement MOUNEYRAT et SCHMID et surtout BESNOIT et GRUPPER, qui ont donné les résultats de leurs expériences à propos de 25 cas de pneumopathies aiguës graves) ;

3^o le 693 ou α -(para-amino-benzène-sulfamido)-pyridine ;

expérimentalement WHITBY et FLEMING ;

cliniquement EVANS et GAISFORD ; ainsi que BENDA.

Tous ces auteurs s'accordent à reconnaître une efficacité certaine des dérivés organiques du Soufre sur l'évolution de ces pneumopathies aiguës primitives : congestions pulmonaires, pneumonies, broncho-pneumonies à forme pseudo-lobaire ou à noyaux disséminés, abcès du poumon ; affections dont l'allure clinique était profondément modifiée : la guérison était obtenue dans des délais bien inférieurs à ceux observés en utilisant les thérapeutiques antérieures.

Il nous a paru dès lors légitime d'expérimenter la même thérapeutique au cours des pneumopathies intercurrentes survenant au cours de la rougeole. Ceci a été motivé d'autant plus que l'hiver 1938-1939, rigoureux dans toute la France et plus spécialement dans l'Est a favorisé l'éclosion en milieu militaire de nombreuses affections pulmonaires aiguës « a frigore ». L'apparition d'une épidémie de rougeole dans ces

conditions faisait redouter la greffe de telles manifestations pulmonaires sur un terrain particulièrement réceptif.

Il nous a été donné d'observer certaines de ces manifestations qui ont revêtu un caractère grave d'emblée — manifestations pulmonaires accompagnant un syndrome de toxi-infection au cours de rougeoles sévères : les thérapeutiques antérieures ont été vouées à l'insuccès — et nous nous sommes crus autorisés, et ceci sous la direction de M. le Médecin Commandant BOLZINGER, Médecin-chef du centre des Contagieux de la 6^e Région à l'Hôpital Legouest à Metz, à adopter la même conduite de traitement qu'au cours de pneumopathies aiguës primitives.

Au cours de ce travail, nous nous sommes servis du 693 — et nous nous proposons d'exposer simplement les résultats que nous avons obtenus.

PLAN

Dans un premier chapitre nous étudierons succinctement les principales caractéristiques chimiques et pharmacologiques du 693.

Dans le chapitre II nous passerons rapidement en revue les travaux antérieurs aux nôtres sur la sulfamidothérapie dans le traitement des pneumopathies aiguës.

Le chapitre III sera consacré à nos observations précisant la technique employée et les résultats obtenus dans le traitement des pneumopathies affectant un caractère sévère au cours des rougeoles que nous avons observées.

Dans un IV^e chapitre nous essaierons de donner un résultat d'ensemble. Discussion des succès enregistrés et incidents observés.

Enfin nous essayerons avant de tirer les conclusions de préciser le mode d'action de la sulfamidothérapie dans le traitement des pneumopathies aiguës.

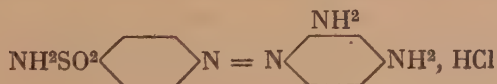
CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES SULFAMIDES

Il ne nous appartient pas de faire ici une étude approfondie et détaillée des composés organiques du soufre ni même du 693.

Nous ferons cependant un rappel historique rapide des travaux qui ont abouti à introduire dans la thérapeutique courante les dérivés sulfamidés, et en particulier le 693, dont nous nous sommes servis dans notre expérimentation personnelle.

En 1935, Domagk à la suite de ses travaux sur la streptococcie expérimentale de la souris introduisait dans la thérapeutique un azoïque sulfamidé : le chlorhydrate de sulfamido-chrisoïdine dont la synthèse avait été réalisée dès 1932 par HOERLEIN, MIETZCH et KLARER répondant à la formule :



Produit connu sous le nom de Prontosil en Allemagne, Rubiazol en France.

Considérant la différence de l'activité in vitro et

in vivo du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, FOURNEAU et ses collaborateurs M et M^{me} TREOUEL, NITTI et BOVET émirent l'hypothèse que la partie active du corps serait représentée par le noyau benzénique supportant la fonction sulfamide.

Cette hypothèse conduit à la découverte de la paramino-phényl-sulfamide (1162 F)



et ces auteurs mirent en évidence ses propriétés thérapeutiques.

Les travaux remarquables de LEVADITI et VAISMAN sur la gonococcie et la méningococcie de la souris devaient caractériser l'action antimicrobienne de la para-amino-phényl-sulfamide (ou sulfanilamide).

A partir de la sulfanilamide on s'est efforcé d'obtenir des dérivés moins toxiques encore : Mouneyrat arrive ainsi en 109 M, dérivé soluble de la sulfamide : Para-amino-phényl-sulfamide-méthylène-sulfonate de sodium

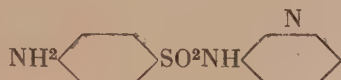


Sa faible toxicité semble liée au remplacement d'un H du groupe aminé fixé au noyau benzénique, par le radical méthylène sulfonate de soude

En partant des amides de l'acide *p*-amino-benzène-sulfonique dérivant d'amines organiques (amidopyridine en particulier), EWINS et PHILLIPS arrivent au 693.

La modification de la molécule porte ici sur la sulfamide NH_2SO_2 et non sur l'amine.

Le 693 répond à la formule



Le 693 est un produit blanc qui fond à 192° . L'eau à la température ordinaire n'en dissout guère que 1 pour 1.000.

La fonction amine libre de 693 permet de recourir à la diazotation pour la recherche du corps dans l'urine, le sang, ou le liquide céphalo-rachidien.

Absorption-élimination : Elles ont été étudiées par HALPERN, DUREL, DUBOST et ALLINNE, administrée per os la sulfaminodo-pyridine passe rapidement dans le sang, le liquide céphalo-rachidien. Le maximum y est atteint vers la quatrième heure. Le produit s'élimine presque totalement par voie rénale en 48 à 72 heures.

EXPÉRIMENTATION AU LABORATOIRE.

L'étude de l'activité expérimentale du 693 sur le pneumocoque a été faite par WHITBY (The Lancet, 28 mai 1938).

Cette substance semble protéger la souris contre 10.000 fois la dose léthale de pneumocoque type I.

La dose léthale moyenne du 693 a été évaluée à 16 mg. 6 par gramme pour la souris.

L'administration quotidienne de doses de 1 gramme

à des chats et à des chiens pendant 7 jours, semble n'avoir aucun effet sur le sang, l'urine, ou l'état général des animaux.

R. WIEN comparant la toxicité du 693 et de la sulfanilamide conclut à la moindre toxicité du 693.

CHAPITRE II

LES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Dans ce chapitre nous allons passer une revue rapide des travaux cliniques effectués avec :

1^o Le para-amido-phényl sulfamide 1162 F.

2^o Le para-amido-phényl-sulfamide-méthylène-sulfonate de soude 109 M.

3^o L' α - (para - amino - benzène - sulfamido) - pyridine (693).

I. — 1162 F

Le premier travail d'ensemble sur l'action des sulfamidés dans les pneumopathies aiguës paraît être dû à :

HEINTZELMAN et ses collaborateurs HADLEY et MELLON.

Ces auteurs rapportent les premiers résultats thérapeutiques obtenus avec le 1162 F au cours d'une épidémie particulièrement meurtrière de pneumonie à pneumocoques III. Sur un total de 19 cas, 10 malades furent soignés par les méthodes habituelles et

9 par 1162 F ; dans le 1^{er} groupe il y eut 8 morts, dans le second 2 seulement.

En avril 1938 CAIN, CATTAN et SIKORAV rapportent à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le bilan d'une étude clinique systématique de la chimiothérapie dans les pneumonies au cours de l'hiver 1937-1938, le produit employé est la para-amino-phénylsulfamide (1162 F) à la dose quotidienne de 3 à 4 grammes administrés jusqu'au retour définitif de la température à la normale, réduite à 2 grammes et 1 gramme durant les quelques jours qui suivent la défervescence.

Il s'agit de pneumonies graves avec grosse atteinte de l'état général ; la publication porte sur 8 cas dont une femme de 77 ans qui présente une récurrence un mois après. « Ramenée dans le service dans un état excessivement grave, la malade est apyrétique au 10^e jour ».

Deux autres malades étaient des alcooliques. La défervescence a suivi immédiatement l'administration du médicament.

En novembre 1938, des faits analogues ont été rapportés par Henri MOLLARD et Marc DURET, pour lesquels les broncho-pneumonies aiguës d'origine grippale ou autre constituaient en effet une des indications principales de la chimiothérapie soufrée.

Contemporains de ces publications, paraissaient les résultats des expérimentations faites avec le 109 M.

II. — 109 M

En juin 1937 la Communication à la Société de Thérapeutique par M^{lle} Mouneyrat et R. SCHMID, concernant le traitement par le 109 M de certaines affections broncho-pulmonaires :

« Dans 80 % des cas de broncho-pneumonies, nous avons observé une amélioration très rapide des signes fonctionnels et généraux ; à ce propos, nous citerons, parmi les nombreux cas que nous avons traités, l'observation d'un jeune malade atteint de broncho-pneumonie (Broncho-pneumonie à foyer disséminé traitée sans succès par la vaccinothérapie et les méthodes habituelles, le 109 M n'est donné qu'au 4^e jour, apyrexie au 10^e jour), observation qui nous semble démontrer l'action certaine du 109 M (Pulmorex) ».

En mai 1938, MICHAUX et M^{lle} PELLETIER et FICHEUX publient le résultat du traitement avec succès de 6 cas de pneumonies chez des sujets âgés de 68 à 82 ans.

Le travail clinique le plus important sur le 109 M est celui de BESNOIT et Ch. GRUPPER.

« Vingt-cinq cas de pneumopathies graves traitées par le 109 M ».

8 cas de broncho-pneumonies : la plupart des cas étaient consécutifs à un catarrhe saisonnier des voies aériennes supérieures, à une infection du cavum, ou à une trachéo-bronchite.

3 broncho-pneumonies à forme pseudo-lobaire.

5 broncho-pneumonies à foyers disséminés.

Dans trois cas aux lésions parenchymateuses s'ajoutaient des épanchements pleuraux, séro-fibreux, à pneumocoques puriformes aseptiques.

« Le fait d'avoir enregistré cette guérison sur 8 cas traités nous paraît d'autant plus remarquable que nous ne connaissons aucune thérapeutique utilisée jusqu'ici (traitement symptomatique, vaccinothérapie seule ou associée à la sérothérapie, alcool intra-veineux, etc.) ayant permis d'obtenir le même pourcentage de guérisons. Le seul cas de décès concernait un malade traité tardivement, au septième jour de l'affection, peut-être à des doses insuffisantes (20 gr. en six jours), la mort est survenue brutalement dans un tableau d'œdème pulmonaire aigu infectieux.

10 cas de pneumonies traitées avec succès ;

7 cas de congestions pulmonaires où il s'agissait de malades graves, soit en raison de l'âge, soit en raison du terrain.

III. — 693

Au sujet du 693 faisant suite aux travaux expérimentaux de WHITBY, EVANS et GAISFORD publient les résultat d'une étude portant sur plus de 200 cas de pneumonies franches, lobaires, aiguës, traitées la moitié par le 693, l'autre moitié par les moyens classiques, l'admission dans chaque groupe se faisait à peu près un jour sur deux, la statistique avait montré que la mortalité oscillait les années précédentes entre

25,6 et 27,8 %. Au cours de l'expérience chez les sujets non traités la mortalité fut de 27 % ; chez les sujets traités elle s'abaissa à 8 %. Nous relevons ci-dessous un tableau établissant le pourcentage de la mortalité suivant l'âge.

Cas traités par le 693.

Age	Nombre de cas	Mortalité
8-19 ans	31	1
20-29 —	20	0
30-39 —	18	1
40-49 —	13	2
50-59 —	13	3
60 ans et plus	5	1
	<u>100</u>	<u>8</u>

Cas témoins.

Age	Nombre de cas	Mortalité
8-19 ans	25	1
20-29 —	19	5
30-39 —	24	5
40-49 —	22	9
50-59 —	6	4
60 ans et plus	4	3
	<u>100</u>	<u>27</u>

40 cas de broncho-pneumonies furent également traités, on n'enregistra que 2 morts.

Dans sa communication à propos du 693, M. R.

BENDA pense à l'action quasi-élective du 693 sur le pneumocoque ; il nous a donné le résultat de ses observations de 7 pneumopathies dont 5 de pneumococcies pures que le 693 a jugulées immédiatement de la manière la plus brillante, 2 cas de congestions pulmonaires grippales ; l'auteur ajoute :

Si les résultats ont été excellents, ils n'ont pas été supérieurs à ceux qu'ont enregistrés Mrs CAIN, CATTAN et SIKORAV avec le 1162 F.

L'auteur met particulièrement en vedette le cas d'une pneumonie aiguë de la base droite chez une femme de 74 ans, malade dans un état subcomateux, antérieurement soumis à l'action du 1162 F ; la prescription de 3 gr. de 693 est faite le 3^e jour ; dès le lendemain la température est normale et 24 heures plus tard « tous les signes cliniques sont effacés ».

Particulièrement intéressante en milieu militaire, la publication de FORT, FERRY et BERGE sur

« La Pneumonie chez les noirs ».

7 cas traités avec succès sur un terrain particulièrement fragile au pneumocoque.

Enfin en avril dernier à la société Médicale des Hôpitaux de Lyon, MEERSSEMAN CAMELIN, et DICHARRY rapportent 11 cas de pneumopathies aiguës traitées par le 693 : impression favorable — absence d'incidents — expérience personnelle trop restreinte à leurs yeux pour conclure.

CHAPITRE III

I. — La technique du traitement

Dans nos observations nous nous sommes servis du α - (para-amino-benzène - sulfamido) - pyridine, corps 693, comprimés dosés à 0 gr. 50.

Ces comprimés ont été prescrits à la dose de 4 à 8 par 24 heures, soit 2 à 4 grammes, dose d'emblée forte 4 grammes au début du traitement, puis décroissante en diminuant d'un gramme tous les deux jours, donc absorption d'une dose de 12 à 20 grammes pour une cure complète.

II. — Les indications thérapeutiques

Nous n'avons pas soumis systématiquement à ce traitement les pneumopathies légères observées dans le service de sorte qu'il nous est impossible de fournir une statistique d'ensemble à l'appui de ce travail ; nous nous sommes bornés à soumettre à cette épreuve thérapeutique les seuls cas où le tableau clinique revêtait un certain caractère de gravité.

Il va donc sans dire que tous les catarrhes bron-

chiques symptomatiques de la rougeole ont évolué d'eux-mêmes, traités par les méthodes habituelles.

Notre thérapeutique s'est exercée dans tous les cas où sont apparus des signes qui faisaient préjuger d'une évolution sérieuse — rougeole en elles-mêmes sévères avec signes toxi-infectieux importants qui venaient compliquer des manifestations pulmonaires diverses.

Soit des congestions pulmonaires uni ou bilatérales, soit des foyers broncho-pneumoniques, en particulier à topographie pseudo-lobaire.

Nous avons observé parfois des broncho-pneumonies à foyers multiples.

Il n'était pas rare que notre thérapeutique se soit exercée au cours de rougeoles vues assez tardivement c'est-à-dire 4 à 5 jours après le début réel, le malade étant resté avec un diagnostic en suspens à l'infirmerie régimentaire jusqu'au jour où l'importance des signes généraux, l'apparition d'une éruption « qui sortait mal », et souvent déjà de signes pulmonaires motivaient son hospitalisation.

Dans ces cas, l'importance des signes infectieux et toxiques : Température élevée, tachycardie extrême, adynamie ou trémulations avec agitation, purpura dans un cas.

l'importance des signes pulmonaires ;
par leur étendue parfois ;
par le caractère alarmant des signes fonctionnels ;
de la polypnée en particulier, voire même de la cyanose sur laquelle nous reviendrons ;
nous ont contraint d'agir d'une manière différente

de celle dont il avait été fait usage précédemment.

En particulier dans le même service au cours de l'année 1935, Le Médecin Commandant BOLZINGER avait observé des manifestations pulmonaires au cours de la rougeole d'allure clinique aussi sérieuses et contre lesquelles le traitement habituel (révulsion, toni-cardiaques, antiseptiques, médications par le Schock, vaccinothérapie par la méthode de MINET, sérum de convalescent) avait eu pour conséquence des évolutions, traînantes et incertaines pendant plusieurs jours, suivies de guérison, mais aussi des échecs.

Nous avons pu, grâce à son obligeance, prendre connaissance de ces observations prises au hasard dont nous devons fournir un bref résumé.

a) deux cas de rougeoles compliquées de congestion pulmonaires sérieuses suivies de guérison :

OBSERVATION N° 11. — Stéphane L., Entré le 5 juillet 1935.

L'affection a débuté deux jours avant.

Dans le service il présente un syndrome morbillieux typique avec un catarrhe bronchique accusé surtout à la base gauche.

La température oscille entre 39 et 40°.

Le 7 juillet congestion pulmonaire de la base gauche, dyspnée, température persistante.

On pratique un abcès de fixation.

Le vaccin de Minet avait été employé dès le 1^{er} jour.

La rémission thermique n'est complète qu'au 15^e jour.

Le malade quitte le service le 25 juillet.

OBSERVATION N° 12. — Charles B...

Entre dans le service le 1^{er} juillet 1935.

Présente d'emblée une rougeole typique, exanthème confluent de la face du tronc et des membres, catarrhe oculonasal.

— Signes généraux importants.

La température est à 40°, il existe un foyer congestif de la base droite.

Traitement par le Vaccin de Minet, révulsion thoracique, huile camphrée à haute dose.

Le tableau clinique reste inquiétant jusqu'au 5^e jour où la défervescence s'amorce.

Une hémoculture est restée négative.

Apyrexie complète au 10^e jour.

La convalescence est longue et nécessite un mois d'hospitalisation.

Mais dans ces deux cas l'évolution était incertaine pendant plusieurs jours et la convalescence difficile.

b) trois cas de rougeoles compliquées de foyers broncho-pneumoniques pseudo-lombaires ou disséminés suivis d'échec thérapeutique.

OBSERVATION N° 21. — Roland G... est hospitalisé le 26 février, présentant un syndrome morbillieux franc à la période d'état compliqué d'emblée d'un processus infectieux broncho-alvéolaire des deux bases à caractère extensif. Signes fonctionnels sévères, dyspnée, cyanose, tachycardie.

L'expectoration est abondante, muco-purulente, riche en pneumocoques.

État général déficient, amaigrissement, urée sanguine 0,58, pas d'albuminurie.

Malgré l'antiseptie suivant la méthode de Milne, révul-

sion thoracique, méthode de Minet, électrargol intra-veineux
abcès de fixation, sérothérapie de convalescent, après une
amélioration transitoire, décès dans un syndrome d'hyper-
thermie, de cyanose, et de défaillance cardiaque au 25^e jour.

OBSERVATION N° 22. — Kléber L... est hospitalisé le
9 juin 1935.

Atteint d'emphysème et de bronchite chronique depuis
plusieurs années présente à son entrée un syndrome mor-
billeux typique.

Température à 40°5, dyspnée, cyanose, râles bulleux de
tous calibres encombrant les deux bases, expectoration
muco-purulente abondante sans B. K.

Urée sanguine 0 gr. 45.

Albuminurie.

Traitement : Vaccinothérapie Minet.

Stimulants, diffusibles et toni-cardiaques. Révulsion tho-
racique.

Décès au 6^e jour.

OBSERVATION N° 23. — Pierre M...

Présente à son entrée le 31 mai 1935 un syndrome mor-
billeux typique à son déclin. Ascension thermique 5 jours
plus tard.

Amygdalite phlegmoneuse avec foyer broncho-pneumo-
nique droit, souffle tubaire, dyspnée, cyanose, tachycardie.

Traitement habituel (Minet-Propidon-Todd, Acétate-
Digitale).

Abcès de fixation.

Apparition d'un nouveau foyer broncho-pneumonique,
l'abcès de fixation n'évolue pas.

Le 12 juin, hyperthermie à 41 et décès.

Il ressortait donc une impression générale de résis-

tance aux thérapeutiques habituelles et c'est pourquoi dans ces cas où la gravité de l'affection semblait être cliniquement analogue, nous avons pu observer dans le même service de contagieux l'action remarquable du 693.

III. — Nos observations

Dans les cas où nous avons employé ce dérivé organique du soufre à dose d'emblée élevée pour la restreindre progressivement les jours suivants nous avons obtenu des résultats indiscutables :

1^o Lorsque cette thérapeutique fut appliquée avec plus de timidité, nous n'avons pas eu les mêmes succès.

Il s'agissait de complications pulmonaires moins importantes dans ces cas, le tableau clinique était moins sérieux, nous nous sommes bornés à administrer des doses qui n'excédaient pas deux grammes : malgré le caractère plus bénin de l'affection, l'évolution s'est montrée :

a) Tantôt *plus traînante* :

OBSERVATION N^o 10. — Albert H... est hospitalisé le 21 janvier 1939.

Présentant depuis 3 jours une angine avec température à 38°. Céphalée.

A son entrée éruption morbillieuse confluyente au niveau de la face avec cyanose, dyspnée légère. État infectieux très marqué avec langue saburrale, gargouillement de la fosse iliaque droite.

L'examen pulmonaire montre l'existence outre d'un catarrhe bronchique, d'un foyer congestif à la base droite. Dès le lendemain apparaît un foyer analogue à la base gauche.

L'expectoration est riche en cocci gram positifs qui n'ont pas été identifiés.

Le 693 a été employé à doses très moyennes soit 14 gr. pendant 8 jours.

L'apyrexie a été longue à se réaliser, les signes pulmonaires ont persisté jusqu'au 21^e jour de l'évolution.

OBSERVATION N^o 1. — Jean R... est hospitalisé le 20 décembre 1938, présentant une rougeole banale — léger catarrhe bronchique.

Le 22, clocher thermique à 40°, apparition de nombreux râles congestifs aux deux bases, sans souffle, facies cyanosé, malade trémulant et inquiet.

Expectoration ; flore microbienne constituée presque uniquement de cocci gram positifs en diplocoques et courtes chaînettes ; assez grande abondance de pneumocoques.

Le 693 a été employé pendant 3 jours aux doses successives de 3 grammes, 2 grammes et 1 gramme.

On a constaté une chute thermique immédiate, mais dès la suspension de ce traitement une rechute fébrile pendant 5 jours en plateau à 38° ; il persistait des râles bulleux aux deux bases, quelques crachats muco-purulents.

Guérison complète au 18^e jour.

Remarques. — Ainsi dans ces 2 observations, le 693 semble avoir été employé à bon escient, la sédation des signes infectieux a coïncidé avec le début de son emploi, mais dans le 1^{er} cas les doses ne semblent pas avoir été d'emblée assez élevées, quoique la thérapeutique ait été poursuivie assez

longtemps, puisque la sédation n'a pas été complète.

Dans le second cas, c'est plutôt la durée du traitement qu'il faut incriminer, la dose initiale était suffisante, mais le traitement n'a pas été poursuivi assez longtemps pour éviter la reprise des signes infectieux dès la suspension de la thérapeutique.

b) tantôt récidivante :

OBSERVATION N° 5. — Gustave G... présente depuis le 31 janvier 1939 une rougeole banale, la période d'invasion a été très discrète, le catarrhe est peu marqué.

Le 3 février, clocher thermique à 40°, gêne respiratoire, faciès cyanosé, congestion pulmonaire bilatérale des bases.

L'expectoration montre une flore microbienne très abondante et polymorphe à prédominance de forme pneumobacillaire.

Le 693 a été employé d'emblée, irrégulièrement pendant 7 jours à des doses variant de 3 grammes à 1 gramme.

Ici encore on a noté une chute de la température et des signes infectieux dès l'emploi de cette thérapeutique, mais ce succès ne s'est pas poursuivi.

Le 11 février, clocher thermique à 40° ; température désarticulée pendant 7 jours, avec grosse dyspnée, battements des ailes du nez, pouls à 140. Signes de broncho-pneumonie à foyers disséminés — râles de tous calibres, souffle tubaire à droite.

Le 693 est employé aux doses de 3 grammes pendant 4 jours, 2 grammes pendant 2 jours puis 1 gramme un seul jour ; dès sa mise en œuvre, régression du syndrome toxoinfectieux et des signes pulmonaires.

Le malade est apyrétique le 27^e jour.

Au 32^e jour, disparition des signes sthétacoustiques.

Remarque. — Dans ce cas nous avons assisté à une récidive grave à type de broncho-pneumonie à foyers disséminés dont est peut-être responsable l'emploi du 693 à doses insuffisantes dès le début. Dans tous les cas l'action du 693 sur cette récidive à dose forte s'est avérée efficace. Il n'y a pas eu de nouvelle rechute.

Dans cette observation, l'importance des signes pulmonaires et des signes généraux au moment de la reviviscence des signes pulmonaires nous ont autorisé à employer secondairement des doses beaucoup plus élevées et ceci avec succès.

Les succès thérapeutiques sans réserve.

Par contre il nous a été donné d'observer des succès thérapeutiques complets. Nous ne ferons que rapporter ici quelques observations qui nous ont semblé devoir être des plus suggestives.

OBSERVATION N° 2. — Eugène B..., est hospitalisé le 23 décembre 1938.

Présentant depuis deux jours un catarrhe oculo-nasal accentué à son entrée, éruption morbillieuse confluyente à la face, signe de Koplick, la température est à 40°.

La dyspnée extrêmement vive avec agitation.

L'examen pulmonaire montre l'existence de râles de bronchite diffuse et sous-crépitaunts disséminés, sans signes en foyer.

L'expectoration est muqueuse, aérée, facile à émettre.

Devant la persistance de la dyspnée, des signes généraux et bronchiques, la température se maintenant en plateau à

40°, nous avons prescrit 4 grammes de Dagénan pendant 2 jours.

Défervescence thermique en 2 jours.

Persistance des signes d'auscultation pendant quelques jours : nous avons suspendu la sulfamidothérapie.

Guérison complète au 6^e jour.

Congestion pulmonaire.

OBSERVATION N° 3. — Lucien B... Est hospitalisé le 20 janvier 1939.

Il est malade depuis 5 jours, présentant une angine avec céphalée .

Depuis la veille il présente une éruption morbillieuse typique.

A son entrée, température à 41°.

État toxi-infectieux accentué. Faciès mauve, cyanose des lèvres et des extrémités. État saburral des voies digestives. Diarrhée. La dyspnée est accentuée. Expectoration mucopurulente.

Dans la région para-vertébrale droite un foyer de râles sous-crépitaux fins sur un fond de râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires .

Légère albuminurie. Urée sanguine = 0 gr. 40.

Dagénan pendant 6 jours.

La défervescence a débuté avec la mise en œuvre du traitement : chute rapide de la température en deux jours ; tendance à l'hypothermie.

Les signes pulmonaires ont regressé les jours suivants.

Guérison assurée au 8^e jour.

Congestion pulmonaire.

OBSERVATION N° 4. — Maurice P... Entre à l'hôpital le 28 février 1939.

Depuis 2 jours il présente une angine érythémateuse banale.

A son entrée il présente une éruption morbillieuse typique.

La température dépasse 40.

L'état général est très atteint.

La dyspnée vive (45 respirations à la minute).

L'examen pulmonaire révèle l'existence d'un foyer de congestion pulmonaire à gauche sur un fond de râles de bronchite diffuse.

La dyspnée s'exagère le 1^{er} mars : il apparaît un emphysème sous-cutané en pellerine.

Le 693 est employé au 4^e jour aux doses successives de 4 grammes pendant 2 jours, puis 3 et 2 grammes les jours suivants.

Amélioration rapide de la symptomatologie dès le début de la médication. Guérison au 8^e jour. Sans rechute.

Congestion pulmonaire avec emphysème sous-cutané.

OBSERVATION N° 6. — Georges B...

Hospitalisé le 26 février 1939 avec une angine et un cataracte oculo-nasal. La température est à 40°5, le pouls à 120, l'exanthème est franc, la dyspnée s'accroît le lendemain : c'est une polypnée avec battements des ailes du nez.

Il existe des râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires, avec à la base droite une matité franche avec foyer de râles crépitants.

693 d'emblée à dose forte :

1^{er} jour : 4 grammes.

3 jours suivants 3 grammes.

5^e jour, 2 grammes.

Les signes généraux ont regressé dès le 3^e jour du traitement, les signes pulmonaires s'estompent et disparaissent au 8^e jour. *Broncho-pneumonie pseudo-lobaire.*

OBSERVATION N° 8. — Aristide B... Hospitalisé le 16 février 1939.

Depuis 15 jours présente une légère bronchite.

Apparition d'une rougeole typique avec exanthème et émanthème le 16 février. La température est à 41°. Cyanose discrète des lèvres avec dyspnée. Il existe des râles de bronchite dans les 2 champs pulmonaires la base, droite est submate avec quelques râles fins, après la toux l'expectoration est muco-purulente, fractionnée, riche en pneumocoques. Température désarticulée avec grands clochers.

Le 17 mai : Dagénan aux doses :

de 3 grammes le premier jour.

2 grammes les 3 jours suivants.

La défervescence s'amorce avec le début de cette thérapeutique, mais le malade n'est apyrétique qu'au 10^e jour.

La convalescence est traînante.

Congestion pulmonaire.

OBSERVATION N° 7. — Marcel B... Hospitalisé le 1^{er} mars.

Gros catarrhe rhino-pharyngé avec râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires traitée par le vaccin de Minet.

Au 9^e jour la température est normale.

Le 14 mars. Point de côté à la base droite — dyspnée.

Ascension thermique à 40°4.

Souffle tubaire avec râles crépitants à la partie moyenne du poumon droit. Expectoration banale.

693 à doses décroissantes : 4-3-2-1 grammes pendant 4 jours.

Résolution des signes généraux en 2 jours.

Persistance de quelques signes sthétacoustiques. Le 21 mars guérison sans rechute.

Broncho-pneumonie pseudo-lobaire.

CONCLUSIONS. — Ainsi ces essais thérapeutiques se sont montré dans l'ensemble concluants, à condition

d'employer des doses fortes *d'emblée* et progressivement décroissantes.

Les autres méthodes thérapeutiques parallèlement mises en œuvre ne semblent avoir fait office qu'à titre secondaire d'adjuvants.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE. INCIDENTS

En somme ce travail porte sur l'observation de 150 malades atteints de rougeole dont une vingtaine de cas se sont montrés compliqués d'emblée, ou se sont compliqués secondairement d'affections pulmonaires aiguës, à ces seuls cas, nous avons donné la sulfamido-pyridine.

Bien que ces rougeoles se soient présentées avec un caractère de malignité comparable à celui des années les plus mauvaises, nous n'avons eu à enregistrer aucun décès. La guérison a toujours été de règle. L'évolution nettement écourtée a réduit sensiblement la durée de l'hospitalisation.

Incidents : Les accidents de la sulfamidothérapie furent surtout observés dans les pays anglo-saxons au début de l'introduction des sulfamides dans la thérapeutique, alors que leur posologie n'était pas encore bien établie.

Les accidents divers dus aux sulfamides (travaux antérieurs à l'apparition du 693) ont été rassemblés et publiés par TOURAINE d'une part, HARVIER et PERRAULT d'autre part.

On a pu constater :

Des troubles cutanés : urticaire, purpura, exanthèmes divers, prurit.

Sanguins : anémie, agranulocytose, sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie.

Digestifs et nerveux : nausées, vomissements, vertiges, asthénie, lipothymies, crises nitritoïdes.

Génitaux-urinaires : oligurie, albuminurie, azoospermie.

Si ces accidents s'étaient montrés nombreux et alarmants dans les débuts de la sulfamidothérapie, ils devaient par contre se faire de plus en plus rares à mesure que décroissait la toxicité des produits employés et que s'installait une posologie plus rationnelle.

Avec le 693 : EVANS et GAISFORD donnèrent la sulfamido-pyridine à des doses relativement fortes ; sur les 100 sujets traités, 25 présentèrent de la cyanose qui disparut avec la cessation du traitement. Aucun cas de granulopénie ne fut observé.

Sur 151 malades BENDA n'a observé que de légers incidents : anorexie, céphalée, nausées.

Dans notre travail, aux doses où nous avons donné de la sulfamidopyridine, les dangers de la thérapeutique sont pratiquement nuls. En effet, si les doses relativement fortes de 4 à 3 grammes doivent être instituées au début, elles ne paraissent pas devoir être continuées plus de 3 à 4 jours, car si l'action thérapeutique ne s'est alors pas manifestée il semble qu'elle ne puisse survenir au delà de ce délai. Il ne

nous a d'ailleurs pas été donné d'observer d'accidents ni même d'incidents sérieux.

La cyanose a souvent été signalée comme un incident ayant obligé à suspendre le traitement, mais chez nos malades nous devons la considérer comme une manifestation toxique de la rougeole et la majorité des sujets auxquels nous avons donné le 693 présentaient ce signe avant l'administration du médicament. La cyanose a toujours disparu avec les autres signes fonctionnels et la chute de la température. Nous avons noté un cas d'albuminurie transitoire, quelques cas d'asthénie, en somme pas d'accidents francs.

Peut-être cette thérapeutique appliquée à des malades couchés, la tolérance en fût-elle meilleure.

MODE D'ACTION DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

Avant de tirer les conclusions de ces quelques observations, nous voudrions essayer de préciser le mode d'action des dérivés organiques du soufre dans les pneumopathies aiguës.

Des nombreux travaux effectués dans ce but, il résulte que les interprétations des résultats n'ont guère varié depuis les travaux de :

LEVADITI et WAISMAN, ROSENTHAL, FOURNEAU, TREFOUEL et ses collaborateurs.

D'une façon générale, les dérivés sulfamidés agiraient par leur transformation in vivo en corps non encore identifiés ? ou par la production d'antitoxines ? qui :

1^o S'opposeraient à l'encapsulation des germes, ce qui laisse ces derniers sans défense contre la phagocytose.

2^o Qui neutraliseraient les toxines élaborées.

3^o Qui surtout, augmenteraient la capacité phagocytaire des leucocytes et des cellules du système réticulo-endothélial.

Ceci était écrit dès 1937, confirmé par les travaux de FLEMING, puis ceux de WILCOX en Angleterre au sujet du 693 :

« Il suffit que la chimiothérapie agisse par une action bactériostatique, c'est-à-dire en empêchant la croissance des germes pour que les défenses de l'organisme et plus spécialement la phagocytose s'exercent avec toute leur efficacité et débarrassent l'organisme de ces germes. »

Dans les observations que nous avons présentées, nous sommes incités à penser que le médicament agit essentiellement sur les germes d'infections secondaires responsables de ces complications, et non sur le virus morbillieux lui-même.

CONCLUSION

A la suite des succès indéniables de la sulfamidothérapie au cours des pneumopathies aiguës primitives, nous avons employé la même médication et plus particulièrement la sulfamido pyridine au cours de pneumopathies analogues observées dans la rougeole.

Cette médication s'est montrée nettement supérieure à celle utilisée jusqu'ici ; supériorité due au fait qu'elle est ;

a) inoffensive puisque n'ayant donné lieu à aucun incident important ;

b) efficace, aboutissant à la guérison dans des cas où le pronostic était des plus sombres ;

c) à son action rapide, se manifestant essentiellement sur les signes généraux et les signes fonctionnels ;

une seule réserve : action moins nette sur les signes physiques ;

d) action durable, mettant à l'abri des rechutes et des récidives, à condition de prescrire d'emblée des doses suffisantes, de poursuivre assez longtemps le traitement ;

e) au caractère extrêmement pratique du traitement : l'administration « per os » est facile.

Mode d'action. — Nous sommes incités à penser que le médicament agit essentiellement sur les germes d'infections secondaires responsables de ces complications et non sur le virus morbillieux lui-même.

En pratique, nous ne croyons pas devoir envisager la sulfamidothérapie systématique de toutes les rougeoles sur lesquelles les effets de la médication sont difficilement appréciables, mais dès qu'une complication pulmonaire paraît imminente ou à plus forte raison si elle est déclarée, on pourra tirer les plus grands bénéfices de l'usage des sulfamides en adoptant une progression décroissante.

Dose initiale forte de 3 ou 4 g. en diminuant de 1 gramme tous les 2 jours.

Il semble que l'on ait intérêt à poursuivre le traitement au delà de la défervescence thermique et ceci semble nous avoir évité l'apparition de rechutes.

Vu : *Le Doyen,*
TUFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse,*
LEREBoullet

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- André GAIN, Roger CATTAN & Henri SIKORAV. — Le traitement de la pneumonie par la *p*-aminophényl-sulfamide (*Presse Médicale*, 19 novembre 1938).
- SCHMID (D^r R.). — De l'activité du 109 M dans les affections pulmonaires et dans les maladies à streptocoques, à gonocoque et à méningocoques (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} mars 1938).
- HEINTZELMAN, HADLEY & MELLON. — Utilisation du sulfanilamide dans la Pneumonie à pneumocoque du type III (*American Journal of med. sciences*, juin 1937).
- ROSENTHAL (M.). — Action du *p*-amino-phényl-sulfamide sur le pneumocoque *in vitro* (*Public Health Rep.*, 52, 122, février 1937).
- MICHAUD (Jean), PELLETIER (M^{lle}) & FICHEUX (J. M.). — A propos du 109 M ; ses propriétés « *in vitro* », quelques essais thérapeutiques (*Communication à la société de thérapeutique*, 11 mai 1938).
- WHITBY (L. E. H.). — Chemotherapy of Pneumococcal and other infections with 2 *p*-aminobenzene-sulphonamido-pyridine (*The Lancet*, 28 mai 1938).
- EWANS (G. M.). & GAISFORD (W. F.). — Treatment of Pneumonia with 2 (*p*-aminobenzene-sulphonamido-pyridine (*The Lancet*, 2 juillet 1938).
- FLEMING. — L'action antibactérienne *in vitro* du 693 sur le pneumocoque et le streptocoque (*The Lancet*, 9 juillet 1938).
- FLEMING. — L'action antibactérienne du sang de sujets recevant du 693 (*The Lancet*, 3 septembre 1938).
- BENDA (R.). — A propos de l'action de la sulfamido-pyridine (693) sur le pneumocoque (*Médicale des Hôpitaux*, 21 octobre 1938).

- LEVADITI, VAISMAN & KRASSNOFF (Mlle). — Mécanisme de l'action chimiothérapeutique des dérivés à base de soufre dans les pneumococcies expérimentales (*Académie de Médecine*, 24 mai 1938).
- LEVADITI (C.). — Réflexions sur le passé, le présent, et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes (*Presse médicale*, 13 avril 1938).
- MOLLARD et DURET. — Les nouveaux dérivés organiques du soufre dans les infections respiratoires (*Paris Médical*, 12 novembre 1938).
- BESNOIT (Maurice) et GRUPPER (Charles). — Vingt-cinq cas de pneumopathies aiguës traitées par un dérivé soluble de la sulfamide (109 M) (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 février 1939).
- HALPERN, DUREL, DUBOST et ALLINNE. — Recherches sur l'absorption et l'élimination du 693 chez l'animal et chez l'homme (*Bulletin de la Société de Biologie*, 25 février 1939).
- PERRAULT (M.). — Le traitement de la pneumonie (*Le Progrès Médical*, 18 mars 1939).
- TZANCK, ARNOUS et PAILLAS. — Agranulocytose mortelle après administration de 693 à doses modérées (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mars 1939).
- FORT, FERRY & BERGE. — La pneumonie des noirs traitée par le 693 (*Maroc Médical*, mars 1939).
- RAVAUT, GIRARD, MULLER & GRUMBACH. — 10 observations de pneumonie lobaires aiguës traitées par les dérivés sulfamidés (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon (*Lyon médical*), séance du 18 avril 1939).
- MEERSSEMAN, CAMELIN et DICHARRY. — Essais de traitement des affections pulmonaires aiguës à pneumocoques par le corps 693 (Dagenan). (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon (*Lyon Médical*), séance du 18 avril 1939).
- BARBIER, ROUGIER, LÉGER et JACQUIS. — Vingt-trois cas de pneumonie traités par les sulfamidés (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon (*Lyon Médical*), séance du 25 avril 1939).

